

PCT/JP97/04288

10.12.97

## 日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE  
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 06 FEB 1998

WIPO

PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日  
Date of Application:

1997年 7月11日

出 願 番 号  
Application Number:

平成 9年特許願第201033号

出 願 人  
Applicant(s):

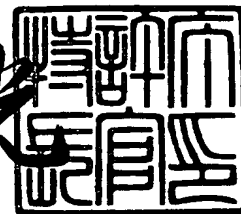
株式会社アドバンス

PRIORITY DOCUMENT

1998年 1月23日

特許庁長官  
Commissioner,  
Patent Office

荒井 寿光



出証番号 出証特平09-3114346

【書類名】 特許願

【整理番号】 PFSN062

【提出日】 平成 9年 7月11日

【あて先】 特許庁長官 荒 井 寿 光 殿

【国際特許分類】 C04B 38/00  
A61K 9/00

【発明の名称】 複合球状セラミックス

【請求項の数】 5

【発明者】

    【住所又は居所】 埼玉県所沢市牛沼312-1 コーポけやき203

    【氏名】 梅津 義一

【発明者】

    【住所又は居所】 東京都板橋区赤塚1-17-19-403 エクセル赤  
    塚403

    【氏名】 新井 武彦

【特許出願人】

    【識別番号】 000126757

    【郵便番号】 103

    【住所又は居所】 東京都中央区日本橋小舟町5番7号

    【氏名又は名称】 株式会社アドバンス

    【代表者】 浦壁 伸周

    【電話番号】 03-3667-1825

【手数料の表示】

    【予納台帳番号】 026907

    【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

    【物件名】 明細書 1

    【物件名】 図面 1

    【物件名】 要約書 1

【書類名】明細書

【発明の名称】複合球状セラミックス

【特許請求の範囲】

【請求項1】 出発原料粉末を、超低温媒体に滴下して得られる球状セラミックスに水熱処理を施して得られる複合層を有する複合球状セラミックス。

【請求項2】 前記複合層表面に更にセメントを被覆してなるセメント層を有する複合球状セラミックス。

【請求項3】

骨充填材やその他生体修復材料として利用可能な材料であって、超低温媒体に滴下して得られる球状セラミックスを高温高圧下で水熱処理することにより、その表面に結晶を析出させ、患部に埋入した際にアンカリング効果を発現する骨充填材の製造方法。

【請求項4】

請求項3記載の骨充填材において、表面を骨セメントでコーティングすることにより患部に埋入した際にアンカリング効果を有する骨充填材の製造方法。

【請求項5】

請求項4記載の骨充填材料のコーティング方法が結晶成長により硬化するセメントを結晶成長する前に瞬間凍結し、これを凍結乾燥することにより骨充填材表面にセメントとしての効果を損なうことなく均一にコーティングすることである骨充填材の製造方法。

【発明の詳細な説明】.

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は医科用あるいは歯科用の骨充填材又は骨セメント等のバイオセラミックスの分野及び各種吸着担体等の球状セラミックスの分野に関する。

【0002】

【従来の技術とその問題点】

球状粒子は、粉体処理の分野、触媒担体、等幅広い分野で用途を有することから、当該分野へ供給可能な球状粒子としては、粒径を注文に応じて可変可能に製

造可能とすることや、粒子自体に様々な物質を、機能的に担持できるものであることが特に好ましく、又希求されるものである。

医療の分野では、粒子に薬剤を担持させ、体内の目的とする箇所で、有効に薬剤を放出する様な、いわゆるドラッグデリバリーシステムの発達にともない、粒子そのものの特性が着目されるに至った。

更に生体材料に於いても以下の様な指摘ができる。

#### 【0003】

生体親和性の優れたセラミックとしてリン酸カルシウムは骨充填材や骨セメントの分野で広く応用されてきている。応用される際の形状としては破砕型不定形状、ブロック体、多孔体、自己硬化性セメント等が大多数を占めている。特に骨充填材では破砕型不定形状、ブロック形状のものが一部、製品化されている。

特開平3-131580号、同1-314572号公報ではリン酸カルシウムセラミックスの多孔質ブロックの作製法が開示されている。これらの方法では骨欠損部の形状に合わせてブロックを手術時に加工する必要がある。また、埋入されたブロック体が新生骨と骨性癒着する前に散逸又は体外に排出されてしまうことが多い。

この欠点を克服するため、すなわち、顆粒を相互に固着させるために、特開昭60-256460号、同60-256461号公報ではヒイブリン糊を糊剤として用いる試みがなされている。しかし、ヒイブリン糊は、ヒトの血液から製造されるため、肝炎、エイズ等に感染する危険性があった。

また、特開昭59-88351号、同59-182263号では $\alpha$ -リン酸三カルシウムやリン酸四カルシウムを主成分とした骨修復用セメントの製造方法が開示されている。これらの方法では骨欠損部で硬化後、緻密に固着するため、多孔質ブロックのように骨芽細胞などの生体組織及び細胞が充填物の内部に進入することがない。従って、骨置換能力はリン酸カルシウム系多孔質ブロックのほうが優れている。

#### 【0004】

##### 【発明が解決しようとする課題】

従来の顆粒状骨充填材又は多孔質リン酸カルシウムブロックは骨欠損部に埋入すると新生骨と骨性癒着をする前に散逸してしまうことが多い。また、骨セメントは硬化後、緻密に固着するため多孔質リン酸カルシウム骨充填材に比べて骨置

換能力が劣る。従って、骨欠損部にアンカリング又は散逸を防ぐことが可能な顆粒状骨充填材又は多孔質リン酸カルシウムブロックが好ましく、骨充填材と骨セメントの両作用を合わせ持つ骨充填材は実用化されていない。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明は上記事項を鑑み、内部を多孔質とすると共に外周を内部とは、異なる物性を有する機能的な複合層を有する球状セラミックスを簡易に且つ容易に製造するものであって、

より詳細には、骨欠損部に充填した場合に散逸することなく、新生骨と骨性癒着又は骨置換作用を自然な形で速やかに発現する骨充填材及びその製造法を提供する。

その具体的な方法は、既知の合成方法、好ましくは湿式合成及び乾式合成により得られた高純度リン酸カルシウム粉末、好ましくはハイドロキシアパタイト、リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウムにバインダーを混入した後、任意の方法で成形し、800～1500℃の温度で焼成することにより生体親和性に優れたリン酸カルシウムセラミックスを得る。成形の方法としては一軸加圧プレス、ラバープレス等を用いて容易に行うことが可能である。また、バインダーに焼失性物質を混入させることにより、焼成後セラミックスを多孔質にすることが可能である。多孔質セラミックスは骨欠損部に埋入すると骨芽細胞等生体内組織が進入しやすく、より好適に骨再生能力を発揮することが可能である。しかし、力学的強度に乏しいため、利用する際には注意が必要である。

【0006】

得られた多孔質又は緻密質リン酸カルシウムセラミックスと適量のイオン交換水を耐熱滅菌瓶に入れ、密閉雰囲気下で80～150℃、好ましくは100～120℃で30分以上、好ましくは12～24時間加熱することによりセラミックス表面に高純度リン酸カルシウム結晶を析出させる。以下、この手法を水熱処理と記す。この結晶は焼結体表面より溶出したリン酸とカルシウムがセラミックス表面において再析出したものである。従って、極めて高純度のリン酸カルシウム結晶体がセラミッ

クス表面全体に析出することとなる。セラミックスは焼成することにより粒成長し、急激に比表面積が低下する。しかし、上記方法により表面に結晶を析出させることにより再び比表面積をある程度、回復させることが可能である。比表面積の増加により、このままの状態で骨充填材として使用しても生体内でアンカリング効果を得ることが可能である。

## 【0007】

本発明における水熱処理には、上記手法以外にオートクレーブを用いて水蒸気下で結晶を析出させることが可能である。より具体的には、オートクレーブ内の密閉水蒸気雰囲気下で80～150℃、好ましくは100～120℃で30分以上、好ましくは12～24時間加熱することによりセラミックス表面に高純度リン酸カルシウム結晶を析出させる。また、耐熱滅菌瓶を用いる方法及びオートクレーブを用いる方法においてセラミックスを浸漬させる水溶液及び水蒸気雰囲気にカルシウム、リン等のイオンを含んだ水溶液を使用することにより、水熱処理時間の短縮、析出層の制御を行うことが可能である。

当該水熱処理においては、処理時間、加圧量、加圧温度、処理雰囲気等により析出層の幅が制御されるものであり、具体的には骨充填材、DDS担体、歯科用根管充填材、セラミック吸着剤、カラムクロマトグラフィー用充填材等の用途により適宜選択できる。

さらにアンカリング効果を増加させるために、骨セメントを骨充填材表面に硬化機能を損なうことなくコーティングする方法を以下に示す。表面に結晶を析出させたリン酸カルシウムセラミックスを水又は硬化液と練和することにより硬化する骨セメントと混合する。骨セメントには $\alpha$ -リン酸三カルシウム、リン酸四カルシウム、リン酸八カルシウム、硫酸カルシウム、又はこれら物質を任意に混合したセメント等が好ましい。

## 【0008】

更に本発明では、生体材料に限るものではなく、当該複合層を有する微粒子、特に多孔質微粒子であって当該多孔質部分に各種物質を担持させるものであれば、特に好ましいものである。

混合後、イオン交換水を適量加えて、すばやく混練する。そして、セメントが

完全に硬化しない内に液体窒素、液体ヘリウム等の超低温媒体又は超低温雰囲気中にてセメントを瞬間凍結させる。骨セメントは大きな比表面積を有しており、セメント表面に水分が付着すると加水分解反応により、結晶成長を開始する。この成長した結晶同士が互いに絡み合うことにより、骨セメントとして硬化する。セメント材との混合・練和により、セラミックス表面に析出させてある結晶の間隙に取り込まれた骨セメントは瞬間凍結させることにより、硬化するための結晶成長を停止させることが可能である。そして、この瞬間凍結させた骨セメントと骨充填材を凍結乾燥する。凍結乾燥はセメントの比表面積をある程度保持しながら、水分を完全に取り除くことが可能である。従って、得られた乾燥物を骨充填材とセメントに分級したのちに再びセメントとして機能させることが可能である。

## 【0009】

骨充填材の表面に再析出させた結晶の間隙には骨セメントが取り込まれている。取り込まれている骨セメントは凍結乾燥により、硬化に必要な比表面積を確保している。従って、当発明による骨充填材は表面に硬化性骨セメントをコーティングした骨充填材であり、骨欠損部に埋入した場合、水分と接触すると表面の硬化作用により互いに結合し、埋入後の充填材の散逸を効果的に防止することが可能である。また、コアとなっているセラミックスを多孔質にすることにより、顆粒状多孔質骨充填材と同等の骨置換能を有する。

上述の通り、担持させる薬剤も又、幅広い薬剤が使用され、しかも、表面は、再析出処理の結果、体内における溶解速度が調整されるため、その機能性は、極めて顕著になるものである。

以上、各種薬剤を担持することにより良好な徐放物が得られるが、優れた長期徐放性により、例えばペニシリン系抗生剤、テトラサイクリン系抗生剤、抗ガン剤のファイブエスユー、カルボプラチン、シスプラチン、塩酸アクリルピシ、塩酸ダウノルピシ、ネオカルチノスタチン、アクチノマイシンD、硫酸ペプロマイシン、塩酸ピラルピシ、塩酸ドキソルピシ、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、マイトマイシン等の薬剤が好適に使用される。

本願発明は上述の他、経口投与薬、加工食品、飲料、各種吸着カラム材、化粧

料、歯磨材、消臭、脱臭剤、入浴剤、洗顔剤、シャンプーその他のトイレタリー用品、吸着等の機能性を有する繊維又は紙用の素材等、その他吸着性、担持物の徐放性を必要とする分野等、様々なものの主材又は基材等として使用可能である。

【0010】

【実施例】

実施例 1

既知の湿式合成法により合成したCa/P=1.48のリン酸カルシウム微粉末（#400メッシュ以下）1gをポリビニルアルコール10wt%水溶液3gに混入したのち、イオン交換水0.5gを加えてさらに混合・攪拌した。得られたスラリーをテルモシリンジ10mlに充填し、注射針24G（内径0.47mm）を用いて液体窒素上に滴下した。得られた凍結物を真空凍結乾燥機を用いて乾燥させた後、1400℃で5時間焼結させて球状セラミックス0.9gを得た。得られた球状セラミックスは直径0.8~1.2mmであった。（図1（a）、（b））

得られた球状セラミックス0.9gを耐熱滅菌瓶に入れ、イオン交換水を50・加えて栓をした。これを120℃のインキュベーターに1時間入れ、球状セラミックス表面にリン酸カルシウム結晶を析出させた。インキュベーターにて乾燥後、走査型電子顕微鏡にて表面状態を観察したところ、10~20μmのリン酸カルシウム結晶が全周にわたり分布しているのが確認できた。（図2（a）、（b））

【0011】

実施例 2

実験例1で作製した表面にリン酸カルシウム結晶が析出している球状セラミックスと硫酸カルシウム粉末を混合し、さらにイオン交換水を適量加えてセメント状にした。そして、1分間練和後、このセメントをナス型フラスコに入れて、液体窒素に浸すことによりセメントを瞬間的に凍結させた。その後、速やかに凍結乾燥機を用いて乾燥させた。乾燥した試料を定格ふるい#100をもちいて余分に付着している硫酸カルシウムをふるい落とすことにより、表面に硫酸カルシウムセメントをコーティングした骨充填材を得た。（図3（a）、（b））

【0012】



### 実施例 3

実施例 3 で作製した骨充填材の硬化状態を調べるために、食用の豚の肋骨に直径約4mmの穴を穿孔し、この穴に骨充填材を充填した。充填後約 1 時間後に骨充填材は完全に硬化し、穿孔した穴より骨充填材を取り出すことは不可能であった。この実験により、骨欠損部に当発明品を充填した場合、患部より逸脱する可能性は極めて低いことが確認された。

【0013】

#### 【発明の効果】

本製造方法は生体親和性の優れたセラミックス焼結顆粒の表面にセラミックスセメントをコーティングすることにより、骨欠損部にインプラントした際にセメントが加水分解反応により硬化し、セラミックス焼結顆粒を骨欠損部にアンカリングする。従って、従来の顆粒状骨充填材は骨欠損部より散逸してしまう問題点があったが、本発明によりこの問題は解決する。

#### 【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明球状セラミックスの製造過程における冷媒浸漬後の走査型電子顕微鏡写真図。

【図 2】本発明球状セラミックスの製造過程における水熱処理後の走査型電子顕微鏡写真図。

【図 3】本発明球状セラミックスの製造過程におけるセメントコーティング後の走査型電子顕微鏡写真図。

特平 9-201033

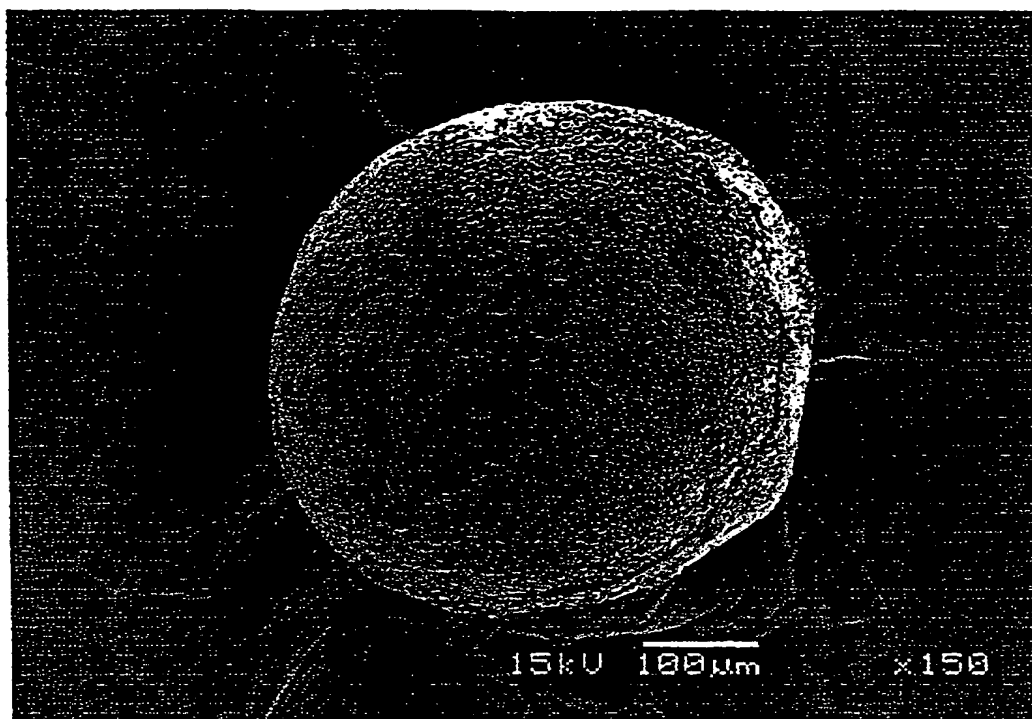
【書類名】

図面

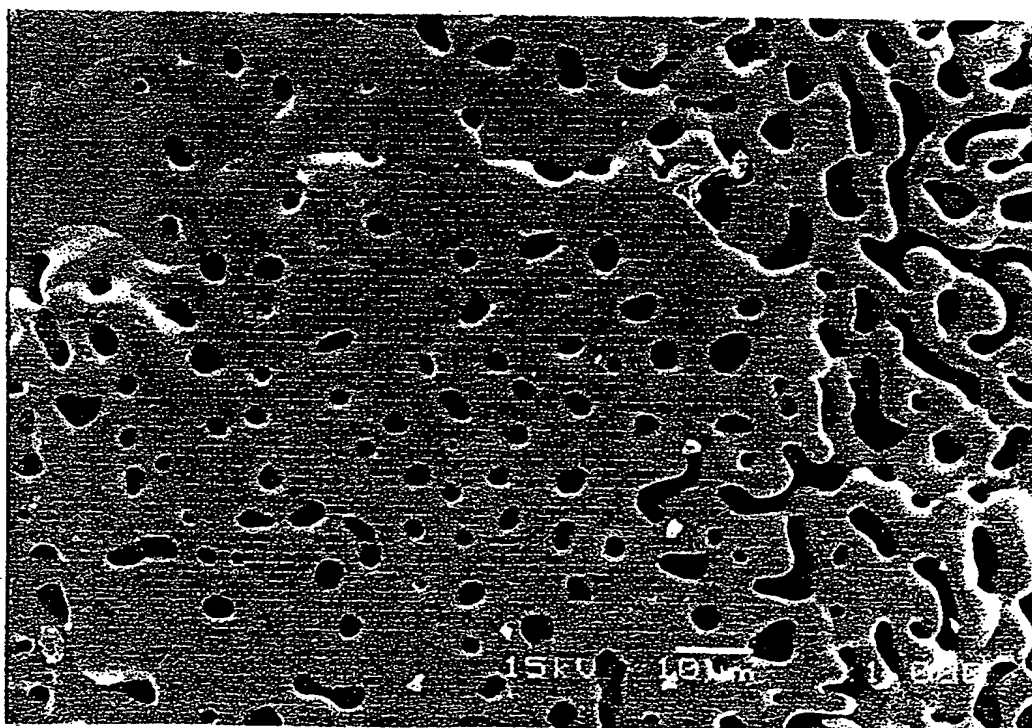
特平 9-201033

【図1】

(a)



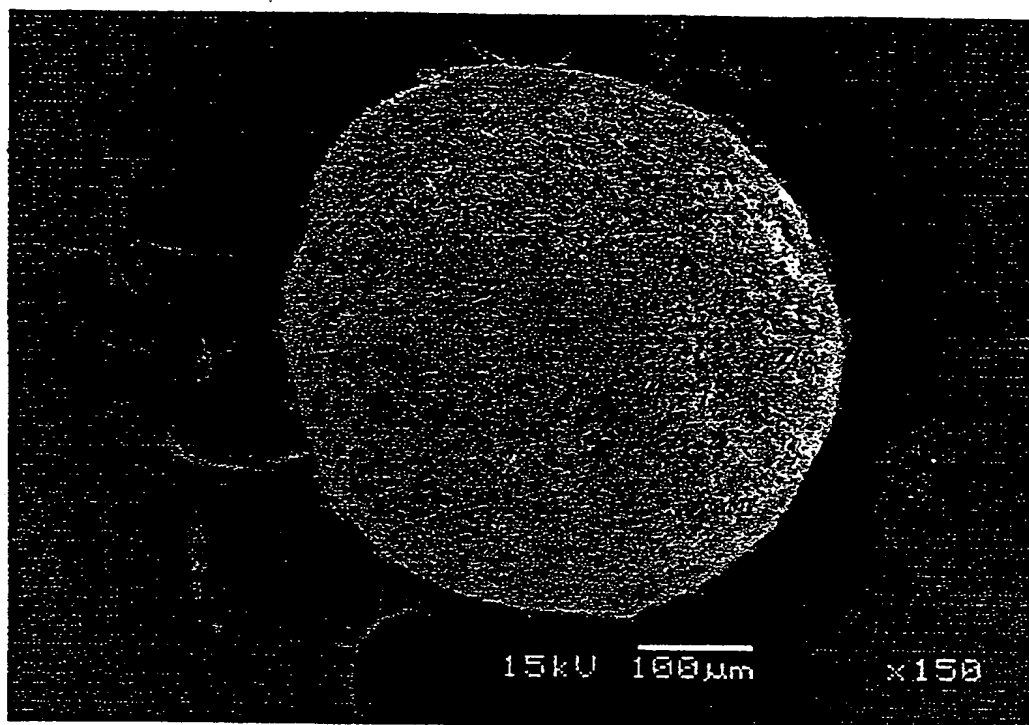
(b)



特平 9-201033

【図2】

(a)



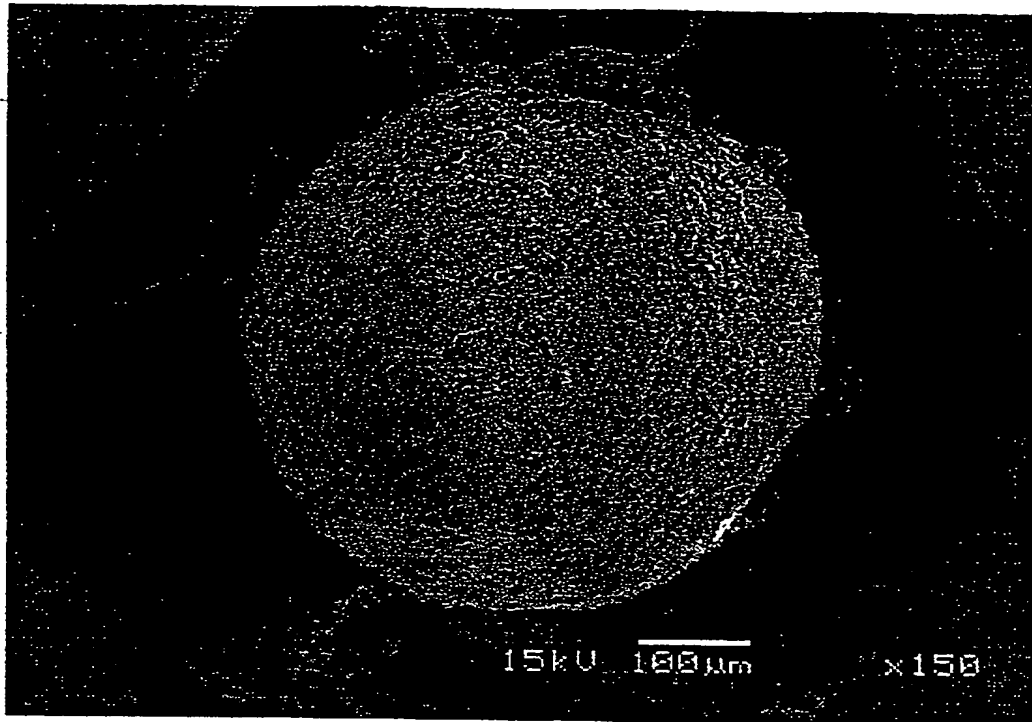
(b)



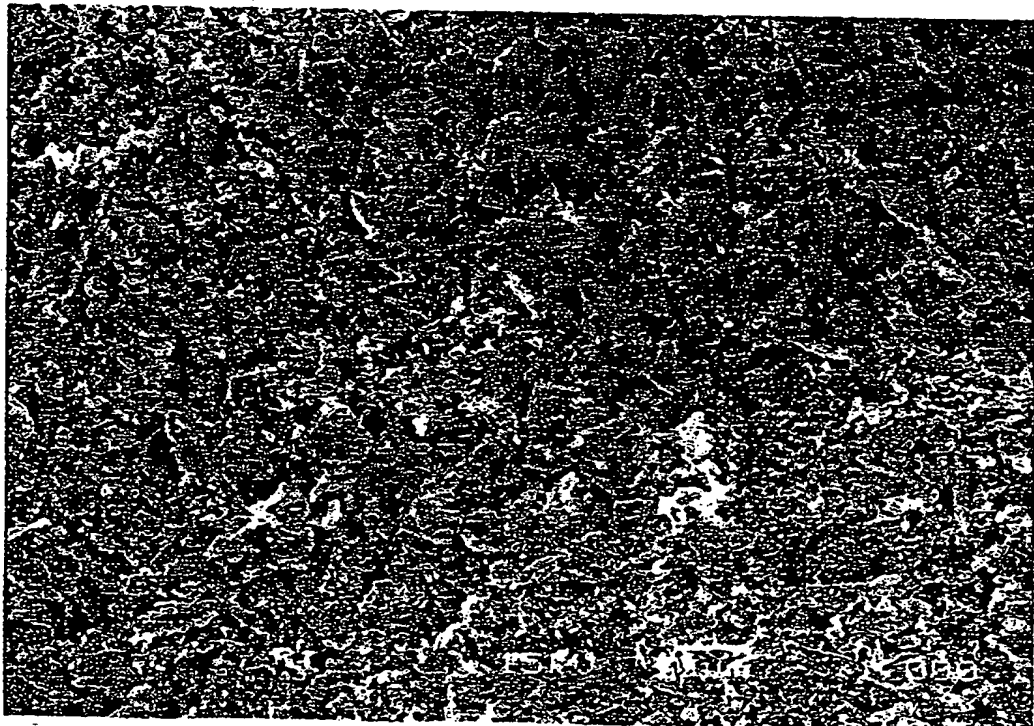
特平 9-201033

【図3】

(a)



(b)





【書類名】要約書

【要約】

【課題】

骨充填材として利用されている多孔質又は緻密質セラミックス表面に高純度リン酸カルシウムを加水分解反応により析出させ、この結晶が析出しているセラミックス表面に同種又は異種セラミックスセメントをコーティングし、このセラミックスセメントを硬化させることにより、顆粒としての骨充填材の機能を損なうことなく骨欠損部にアンカリングさせることが可能な骨充填材の製造方法を提供する。

【解決手段】

骨充填材として利用されているリン酸カルシウムセラミックスを加水分解反応により表面に高純度リン酸カルシウム結晶を析出させ、表面にできた結晶による起伏にセラミックセメント・ゲルを含浸させた後、凍結乾燥させる。その後、使用に適した粒度に分級する。

【選択図】 図2

【書類名】 職権訂正データ  
【訂正書類】 特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】 申請人  
【識別番号】 000126757  
【住所又は居所】 東京都中央区日本橋小舟町5番7号  
【氏名又は名称】 株式会社アドバンス

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000126757]

1. 変更年月日 1990年 8月10日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋小舟町5番7号

氏 名 - 株式会社アドバンス

